



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

PAPEL DE LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 2
EN ANGIOGÉNESIS Y OSTEOGÉNESIS EN
ODONTOLOGÍA

ROLE OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 2 IN
ANGIOGENESIS AND OSTEOGENESIS IN
DENTISTRY

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTOR: LUIS LÓPEZ PÉREZ
TUTOR: MIGUEL PERICACHO BUSTOS

JULIO, 2020

ÍNDICE

1. Introducción

1.1. Medicina regenerativa

- 1.1.1. Definición
- 1.1.2. Principales elementos
- 1.1.3. Uso en odontología
- 1.1.4. Terapias innovadoras

1.2. Regeneración ósea

- 1.2.1. Anatomía del hueso
- 1.2.2. Remodelación del hueso
- 1.2.3. Materiales de regeneración ósea
- 1.2.4. Aplicaciones de la regeneración ósea en odontología
- 1.2.5. Fenómenos de angiogénesis

2. Justificación

3. Objetivos

4. Material y métodos

- 4.1. Tipo de estudio
- 4.2. Recursos bibliográficos
- 4.3. Recursos informáticos

5. Resultados

5.1. Osteogénesis

- 5.1.1. Efectos y formas de administración de BMP-2
- 5.1.2. Uso de coadyuvantes

5.2. Angiogénesis

- 5.2.1. Efectos y formas de administración de BMP-2
- 5.2.2. Uso de coadyuvantes

5.3. Correlación entre angiogénesis y osteogénesis

- 5.3.1. Efectos y formas de administración
- 5.3.2. Uso de coadyuvantes

6. Discusión

6.1.Osteogénesis

6.1.1. Efectos y formas de administración de BMP-2

6.1.2. Uso de coadyuvantes

6.2.Angiogénesis

6.2.1. Efectos y formas de administración de BMP-2

6.2.2. Uso de coadyuvantes

6.3.Correlación entre angiogénesis y osteogénesis

6.3.1. Efectos y formas de administración

6.3.2. Uso de coadyuvantes

7. Conclusiones

8. Bibliografía

9. Anexo

RESUMEN

La medicina regenerativa comienza en el siglo XIX y, desde entonces, no ha cesado en su investigación y avances. En los años 50 del siglo XX, se aíslan las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). Posteriormente, se identificó la BMP tipo 2, cuya capacidad osteoinductora es de gran relevancia. La BMP-2 desempeña un papel fundamental en la formación de hueso, pero debido a su rápida acción y ausente capacidad de sostener su efecto de manera prolongada, requiere de andamiajes que permitan su acción en el tiempo. Del mismo modo, en determinadas situaciones requiere de sustancias coadyuvantes que mejoren su expresión. Asimismo, posee un papel fundamental en la angiogénesis, al estimular factores de crecimiento endoteliales que mejoran su función mediante un acoplamiento cruzado. Pero, para que esto ocurra, es necesario que, en primera instancia, se produzca una adecuada angiogénesis, ya que ésta es la precursora de la expresión de la BMP-2. Por todo ello, la BMP-2 se ha convertido en un factor de crecimiento aceptado para uso clínico pese a las incógnitas que presenta en su forma de acción y administración. La siguiente revisión bibliográfica se basa en la búsqueda de artículos que permitan analizar el papel de la proteína morfogenética ósea tipo 2 en osteogénesis y en angiogénesis ya que, ambos procesos están interrelacionados. Con este objetivo se busca establecer explicaciones al papel que desempeña y, también, como puede utilizarse en odontología.

Palabras clave: *BMP – 2, osteogenesis, angiogenesis, regeneration y dentistry*

ABSTRACT

Regenerative medicine began in the 19th century and since then it has not ceased in its research and advances. In the 1950s, bone morphogenetic proteins (BMPs) were isolated. Later, BMP type 2 was identified, and its osteoinductive capacity is of great relevance. BMP-2 plays a fundamental role in bone formation, but due to its rapid action and lack of capacity to sustain its effect in a prolonged manner, it requires scaffolds that allow its action in time. Similarly, in certain situations it requires coadjuvants to improve its action. Likewise, it has a fundamental role in angiogenesis, by stimulating endothelial growth factors that improve its function through cross-coupling with BMP-2. But, for this to happen, it is necessary that, in the first instance, an adequate angiogenesis takes place, since this is the precursor of BMP-2 expression. For all these reasons, BMP-2 has become an accepted growth factor for clinical use despite the uncertainties it presents regarding its form of action and administration. The following bibliographic review is based on the search for articles that allow the role of type 2 bone morphogenetic protein in osteogenesis and angiogenesis to be analyzed, since both processes are interrelated. With this objective, we seek to establish explanations for the role it plays and, also, how it can be used in dentistry.

Keywords: *BMP – 2, osteogenesis, angiogenesis, regeneration and dentistry*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Medicina regenerativa

1.1.1. Definición

El concepto de medicina regenerativa lo utilizó, inicialmente, Leland Kaiser en 1992 ¹. Sin embargo, previo a ello, se han reportado décadas de investigación en biología celular. Ya en el siglo XIX, aparece la figura de Roux, el cual aísla células con el objetivo de generar poblaciones homogéneas. Más tarde, en los años 50 del siglo XX, se siguió investigando, convirtiendo el cultivo de células madre en una rutina de la investigación celular ².

La medicina regenerativa se define como la ciencia cuyo objetivo de estudio es la regeneración, un proceso natural que le permite a las plantas y a los animales reemplazar o reparar células, tejidos, órganos e, incluso, partes completas del cuerpo que estén dañadas o faltantes para que puedan funcionar completamente ³. Esta definición atiende a las características generales ya que, en función del enfoque que se le otorgue, los objetivos a seguir o los conocimientos de los que se nutre, la medicina regenerativa puede tener diferentes definiciones. Enfocándolo en el punto de vista de la regeneración humana, todas las definiciones descritas se pueden resumir en una: “Es un campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, remplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. Utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos procedimientos pueden incluir, aunque no están limitados a ellos, el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular” ⁴.

1.1.2. Principales elementos

Se pueden designar tres grandes elementos de la regeneración: las células madre, los factores de crecimiento (encargados de estimular a las células madre y de potenciar la regeneración del tejido) y la matriz extracelular (conocida como andamiaje o *scaffold*) ⁵.

A. Células madre

La medicina regenerativa se apoya en la célula y la biología celular como base de la investigación. Por ello se debe estudiar la fisiología interna de la célula, así como las relaciones intercelulares que ocurren ⁶.

Las **células madre** son aquellas células que se caracterizan por su capacidad de diferenciación en distintos tipos celulares (plasticidad), en condiciones específicas y con señales apropiadas. Otra característica es la capacidad de división simétrica (autorrenovación) durante un periodo indefinido de tiempo ⁷, lo que les confiere una serie de propiedades que las distinguen del resto de las células y les otorga las características óptimas para su uso en medicina regenerativa ⁸.

Hernández Hermida recoge una clasificación de las células madre según su origen, en la cual se pueden distinguir dos tipos ⁷:

- **Células madre del adulto:** engloban a las células madre multi, oligo y unipotentes y su función es la renovación de los distintos tejidos. Dentro de estas destacan las células madre mesenquimales. Se trata de células multipotentes que se pueden aislar a partir de diversos tejidos, incluida la grasa, la médula ósea, sangre del cordón umbilical, la pulpa dental, placenta y músculo.
- **Células madre embrionarias:** se caracterizan por su totipotencia y pluripotencialidad. Su función es la generación de todos los tejidos durante el desarrollo embrionario.

B. Factores de crecimiento

Desde finales del siglo XX, se conoce que la regeneración de los tejidos depende de la acción de diferentes componentes sanguíneos, entre los que se encuentran los factores de crecimiento ⁹.

Muchos de los factores de crecimiento que participan en la regeneración provienen de las plaquetas, las cuales se definen como fragmentos celulares anucleados que derivan del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea ¹⁰. Por ello se propuso el uso de concentrados de plaquetas para acelerar el proceso de cicatrización. Dicha técnica fue descrita por primera vez en 1997. Su obtención se obtiene a partir del plasma autólogo, tras la extracción de sangre y posterior centrifugado y está indicado en aquellas situaciones en que se precise estimular la regeneración celular. De este modo se aprecia un aumento en la rapidez y calidad de la cicatrización gracias a la acción de los factores de crecimiento. ^{11,12}. Los más destacados son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) y el factor de crecimiento vascular (VEGF), entre otros. Son capaces de estimular la proliferación celular, la quimiotaxis, la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis ⁹.

Los concentrados de plaquetas se pueden utilizar directamente tras su obtención aunque, en algunos casos, se utiliza acompañado de otros materiales que actúan de matriz y sustancias que permitan potenciar su efecto o modifiquen sus propiedades ^{11,12}.

Las proteínas morfogenéticas óseas

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son factores de crecimiento multifuncionales dentro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) que se identificaron en función de su capacidad para iniciar la formación de hueso ectópico en animales adultos.

La importancia de estas proteínas en la regeneración del tejido óseo se demostró claramente en el momento de su descubrimiento hace unos 70 años por L.V. Poleshaev, biólogo ruso especializado en regeneración. En 1957 publicó un artículo hablando de “sustancias formadoras de hueso” tras observarlo en experimentos con perros ¹³. Más tarde, en el año 1965, Marshall R. Urist, un cirujano ortopédico estadounidense, aisló esa sustancia de manera que se le atribuye el descubrimiento de la proteína morfogenética ósea ¹⁴. El descubrimiento de estos hechos por dichos autores coetáneos supuso el punto de partida para la investigación y descripción de las proteínas morfogenéticas óseas. En el año 1989, Wozney y colaboradores, continuaron el estudio las moléculas descritas anteriormente por Urist y Poleshaev e identificaron la cadena polipeptídica de dichas proteínas. Aislaron 3 proteínas, entre las que estaba la BMP-2. Observaron que poseía poder osteoinductor y que pertenecía a la familia de las TGF- β ¹⁵, lo que finalmente ha llevado a destacarla como participante principal en la homeostasis esquelética postnatal, además de que, la señal osteogénica proporcionada por BMP-2, es necesaria para la capacidad reparadora inherente del hueso ¹⁶.

Actualmente, está aceptado el uso clínico de BMP-2 para la regeneración ósea, al demostrar un aumento del volumen óseo en defectos, frente a su ausencia de uso. Se han utilizado en ortopedia, traumatología y maxilofacial con éxito (regeneración de labio leporino, por ejemplo) pero, su uso todavía plantea dudas sobre su eficacia ya que en algunos casos ocurren efectos secundarios como edema, posible efecto tumoral o, incluso, osteolisis. Pese a ello y, según la FDA, son componentes de alta seguridad clínica y de alto poder osteoinductor. Aun así, necesitan ser investigados en cuanto a su modo de aplicación y su uso combinado con diferentes matrices y dosis ¹³.

En cuanto a su utilización, es admisible en gran parte de los casos de manera que, las contraindicaciones, serían las siguientes ¹³:

- Intolerancia individual a las sustancias que componen los materiales
- Presencia de focos de inflamación cerca del área de intervención
- Operaciones de regeneración en el campo de la neoplasia remota

- La presencia de neoplasias en el sitio de la cirugía
- Pacientes jóvenes con formación ósea incompleta.

C. Matriz extracelular

La medicina regenerativa se apoya en la denominada ingeniería de tejidos, de la cual se toman matrices diseñadas para que actúen de andamio promotor de los fenómenos de regeneración, creando un microambiente adecuado ⁶.

En este sentido el andamio es un componente clave. Otorga una estabilidad tridimensional para las interacciones celulares y proporciona una estructura adecuada para la formación de matriz extracelular. Además, puede servir como transportador para liberar factores de crecimientos o transportar componentes bioquímicos al lecho receptor ¹⁷.

1.1.3. Uso en odontología

Los defectos en los tejidos orales y craneofaciales, o la ausencia de estructura, representan un desafío, por lo que la restauración de estos tejidos es un tema de preocupación clínica, de ciencia básica y de ingeniería. Estos defectos se traducen en problemas estéticos que afectan negativamente a la dimensión psicosocial del paciente, así como a la función del aparato estomatognático. Por lo tanto, la estructura, la función, la estética y el dolor deben manejarse eficazmente ¹⁸.

Las técnicas de regeneración son terapias aceptadas para restaurar la estructura del tejido y/o la función en otras partes del cuerpo, e incluyen materiales sintéticos, autoinjertos y aloinjertos, cada una de ellas con sus limitaciones ¹⁸.

Gracias a los grandes avances de la medicina regenerativa y al auge experimentado en los últimos años, se ha logrado disminuir el uso de

materiales restauradores, prótesis e implantes para llegar a una armonía estética y funcional en la cavidad bucal, devolviendo la anatomía y función de la zona que lo requiera ¹⁹.

Las células madre poseen la capacidad de generar hueso en la cavidad bucal. Es posible regenerar estructuras mandibulares y maxilares, creando biocomplejos promotores. Estos biocomplejos comprenden el corazón de la regeneración ósea que se ampliará más adelante ¹⁹.

Se puede aplicar a la formación de pulpa, dentina y cemento. En el caso de la pulpa, se puede obtener células madre de dientes no útiles, como terceros molares, para promover la creación de nuevo tejido pulpar en zonas apicales. Por lo que respecta a la formación de dentina, también mediante células madre de la pulpa, las cuales pueden ser estimuladas con BMP-2, es posible la diferenciación de células madre en odontoblastos y posterior trasplante autólogo en la zona receptora o bien, la aplicación de las proteínas morfogenéticas directamente en una exposición pulpar ²⁰. Por último, la regeneración del cemento es posible realizarla a través de las células madre del ligamento periodontal, las cuales poseen una capacidad regenerativa en el alveolo, creando una capa que actuaría de pseudocemento, con una estructura muy similar que permite la unión de fibras de Sharpey ²⁰.

Las terapias más innovadoras siguen la línea de investigación de células madre dentales con el fin de poder desarrollar piezas dentales *de novo*, algo que ya se ha conseguido realizar gracias a células madre procedentes de la pulpa periapical de dientes humanos y el uso de *scaffolds* de cerámica. Esta técnica permitió el desarrollo de dientes no tan resistentes como los naturales, pero con capacidad de amortiguación y adherencia. Asimismo, se ha conseguido desarrollar diversos tejidos *in vitro* con el fin de trasplantarlo a la zona a regenerar como es el caso de tejido periodontal ¹⁹.

1.2. Regeneración ósea

1.2.1. Anatomía del hueso

El hueso es un tejido conjuntivo vivo y calcificado, procedente del mesénquima embrionario, que forma la mayor parte del esqueleto. Consiste en una matriz calcificada intracelular que contiene también fibras de colágeno y diversos tipos de células en su matriz. Los huesos funcionan como soporte del cuerpo, protector de órganos vitales, depósitos de calcio y fósforo, palancas sobre las que actúan los músculos para generar movimiento y reservas de células productoras de sangre. Los huesos presentan vascularización e inervación. Además, están cubiertos externamente por una membrana de tejido conjuntivo fibroso denominada periostio, que presenta capacidad de regenerar tejido óseo ²¹.

1.2.2. Remodelación del hueso

Salvo algún caso concreto, la remodelación ósea afecta a todo el esqueleto, aunque la actividad remodeladora es más intensa en las trabéculas que en la cortical del hueso. Esta remodelación sucede en las unidades de remodelado óseo, las cuales hacen referencia al lugar anatómico donde el hueso viejo es sustituido por hueso nuevo, mediante fenómenos resorptivos y formativos. Las fases del remodelado óseo son las siguientes ²²:

1. Fase quiescente: el hueso se encuentra en estado de reposo
2. Fase de activación: los factores locales y sistémicos inician la activación del remodelado óseo por células osteoblásticas. En esta fase, se activan, migran y se diferencian las células hematopoyéticas precursoras de la estirpe osteoclástica para que, de su diferenciación, surjan los osteoclastos. También los factores generales (hormona paratiroides, metabolitos de la vitamina D, osteocalcina) y locales (citoquinas: IL- 1 y TNF- α) activan el proceso de remodelado por mecanismos variados.

3. Fase de reabsorción: la acción de los osteoclastos desintegra la matriz mineral y la matriz osteoide debido a la fosfatasa ácida y enzimas proteolíticas liberando partículas minerales y fragmentos colágenos. Al finalizar la actividad resorptiva, los macrófagos eliminan a los osteoclastos y permiten la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz.
4. Fase de formación: se agrupan preosteoblastos atraídos por los factores de crecimiento procedentes de la matriz. Dichos factores de crecimiento actúan como quimiotácticos y estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan proteínas morfogenéticas óseas, responsables de la diferenciación en osteoblastos maduros (osteocitos).
5. Fase de mineralización: se mineraliza el hueso para volver a la fase de quiescencia.

Además, con respecto a la remodelación ósea, es importante tener en cuenta dos conceptos fisiológicos ²³:

- Balance óseo de una unidad de remodelación: es la diferencia entre el volumen o masa de hueso viejo destruido y el nuevo formado en una determinada unidad de remodelación ósea. En el sujeto joven el balance óseo está equilibrado, es decir, la resorción y la formación de hueso tienen la misma intensidad y, por tanto, la masa ósea no se modifica.
- Recambio o *turnover* óseo: es el volumen o masa de hueso que se renueva por unidad de tiempo. Depende del número de unidades de remodelación ósea presente, lo cual está relacionado, a su vez, con el grado de activación osteoclástica. Un número alto de unidades provoca lo que se denomina recambio óseo alto.

1.2.3. Materiales de regeneración ósea

Se han descrito numerosas técnicas y formas de regeneración ósea. Uno de los más comunes ha sido el uso de hueso autólogo; pero este procedimiento a veces requiere de hospitalización y presenta un alto riesgo de morbilidad en las áreas donantes. Además, estas áreas a menudo son escasas. Posteriormente, los injertos óseos autólogos fueron reemplazados por injertos alogénicos. Durante las últimas cuatro décadas se han desarrollado numerosos materiales sintéticos y xenogénicos como materiales de sustitución ²².

Para obtener un desarrollo óseo adecuado, es necesaria una matriz extracelular. Esta matriz existe de manera natural en los tejidos, pero en el caso de la medicina regenerativa, se ha de proporcionar mediante alogénicas, para que así se favorezca el desarrollo celular. Dado que su objetivo es reproducir la matriz extracelular, su composición ha de permitir no solo el soporte biomecánico, sino también el soporte bioquímico, es decir, permitir una creación de un microambiente adecuado para que tengan lugar las reacciones celulares. Para ello, es importante que se encuentre descelularizado y sean las células madre las encargadas de recelularizarlo y crear el tejido gracias a la incorporación de las propias células, de tejido autólogo, de factores de crecimiento, entre otros ¹.

1.2.4. Aplicaciones de la regeneración ósea en odontología

Gracias a la medicina regenerativa ósea es posible resolver defectos craneofaciales y estomatológicos para otorgar la anatomía y función necesarias. Es una buena alternativa para reparar defectos producidos por enfermedades degenerativas, como deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar y labio leporino. Se ha demostrado la posibilidad de restaurar deficiencias mandibulares gracias al uso de biocomplejos. Entre estas deficiencias se encuentran defectos quísticos, defectos óseos en pacientes con enfermedad periodontal, regeneración alveolar, entre otros usos ²⁰.

1.2.5. Angiogénesis

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de una red vascular existente. Requiere de la activación de los receptores en la superficie de las células endoteliales. En los procesos fisiológicos, como la reparación de heridas, se observa un aumento en la fracción vascular que induce el depósito de proteínas plasmáticas en la matriz extracelular, y favorece la reparación y la cicatrización ²⁴.

Se trata de un proceso multifactorial que incluye una gran cantidad de moléculas y vías de señalización, células que se entrecruzan dinámicamente e innumerables citocinas y factores de crecimiento para generar un sistema de vasos funcional y estable. Esto es un requisito previo para la regeneración de tejidos, ya que garantiza un suministro continuo de nutrientes y oxígeno ²⁵.

2. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio sobre la medicina regenerativa constituye un paso importante en la actualización de las posibilidades que se presentan en los diferentes campos donde se pueda aplicar y los beneficios que supone para la salud pública.

Así pues, como su propia definición indica, es necesaria en la regeneración de defectos adquiridos, así como congénitos. En este aspecto se puede considerar importante en cuanto a la mejora que supone en la calidad de vida de las personas. Extrapolándolo a la odontología regenerativa, esta mejora se puede separar en dos dimensiones: una dimensión que comprende la regeneración de estructuras involucradas en procesos fisiológicos como son la respiración y alimentación, en el caso del aparato estomatognático. Por otro lado, existe la dimensión social. Esta dimensión es importante ya que, la ausencia o malformación de alguna estructura del aparato estomatognático, puede afectar negativamente en las relaciones interpersonales y sociales porque somos inherentemente seres sociales. Este perjuicio se refleja principalmente en la dificultad que puede suponer el habla, la fatiga constante o un malestar con el aspecto físico de la ausencia o malformación de estructuras. De tal modo, si integramos ambas dimensiones, lograremos establecer un diagnóstico biopsicosocial en el que se incluye la actuación de la odontología regenerativa. Mediante esta integración, se podrá otorgar a las personas de una adecuada calidad de vida, así como la prevención que esas afecciones y complicaciones que conllevan los defectos y/o ausencias de determinadas estructuras.

Por otra parte, también constituye un reto de investigación mejorar la efectividad de los tratamientos regenerativos disminuyendo la morbilidad que puede suponer la obtención de material autólogo mediante intervenciones complejas con incómodos postoperatorios. Por esta razón es necesaria la investigación en materiales efectivos y de fácil obtención. De este modo la investigación es un pilar básico que nutre la medicina regenerativa.

En resumen, el uso de la odontología regenerativa permite mejorar la calidad de vida ya que, en la gran mayoría de casos, va destinada a restablecer funciones fisiológicas de las personas, así como mejorar su vida social. Por otro lado, para que esto sea necesario, se requiere la investigación de materiales efectivos y, sobre todo, eficientes y que disminuyan la morbilidad de los pacientes.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es analizar el papel de la proteína morfogenética tipo 2 en la odontología regenerativa, para poder establecer su forma de acción y cómo se puede aplicar en el campo, así como para designar las vías de investigación más importantes.

A partir de esto se han designado los objetivos específicos sobre los que se basa esta revisión.

1. Conocer el papel de la proteína morfogenética ósea tipo 2 en la osteogénesis en la regeneración ósea en odontología
2. Conocer el papel de la proteína morfogenética ósea tipo 2 en la angiogénesis.
3. Hallar las relaciones que existen entre la angiogénesis y osteogénesis para inferir el papel las relaciones que existen entre la proteína morfogenética ósea tipo 2, en angiogénesis y osteogénesis en odontología.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio

Se ha realizado una revisión bibliográfica de 35 artículos del papel de la BMP-2 en la osteogénesis y angiogénesis en odontología procedente de la base de datos electrónica PubMed. Para ello, se han usado los siguientes criterios de inclusión:

- Los artículos han de estar publicados en los últimos 10 años.
- Se incluye cualquier idioma y tipo de estudio.
- Se han incluido en la revisión estudios tanto en humanos como animales.

Como criterios de exclusión, se han empleado los siguientes:

- Se excluyen aquellos estudios anteriores a 2010.
- Se han excluido aquellos que, tras la lectura de título, *abstract*, texto completo y factor de impacto no aportaban ni la información requerida ni la evidencia necesaria para el estudio.

4.2. Recursos bibliográficos

- Manuales: Se consultaron libros y capítulos de libros, existentes en la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.
- Informáticos: se utilizó el motor de búsqueda PubMed que permite el acceso a los documentos de la base de datos MEDLINE gestionada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Para la búsqueda se realizaron diversas ecuaciones de búsqueda aplicando las palabras clave: *BMP – 2*, *osteogenesis*, *angiogenesis*, *regeneration* y *dentistry* y los correspondientes términos MeSH: "Bone Morphogenetic Protein 2"[Mesh], "Osteogenesis"[Mesh], "Dentistry"[Mesh], "Angiogenesis Inducing Agents"[Mesh] y "Regeneration"[Mesh]. Estas palabras claves fueron combinadas mediante el uso del operador booleano "AND" creando ecuaciones referentes a la angiogénesis y a la osteogénesis.

Se realizó una primera búsqueda para la categoría de osteogénesis. En ella se utilizó una ecuación de búsqueda basada en términos del tesoro MeSH (Ecuación 1) y una posterior búsqueda exploratoria con palabras claves propuestas para esta revisión (Ecuación 2).

Del mismo modo, se realizó una búsqueda para la categoría angiogénesis. En ella también se utilizó una ecuación de búsqueda basada en términos del tesoro MeSH (Ecuación 3) y una posterior búsqueda exploratoria con palabras claves propuestas para esta revisión (Ecuación 4).

Tras esto, se procedió a analizar los artículos encontrados para su selección en base a las tres categorías determinadas en el apartado de resultados.

4.3. Recursos informáticos

La elaboración de la presente revisión se realizó con un ordenador Apple, modelo MacBook Air de sistema operativo macOS Catalina, versión 10.15.4 y los programas ofimáticos Microsoft® Word, Microsoft® Power Point. Para la elaboración de los diagramas de flujo se ha utilizado el programa Adobe® Photoshop.

5. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda mediante términos MeSH para conocer el papel de la proteína morfogenética ósea tipo 2 en la osteogénesis en la regeneración ósea en la odontología mediante la ecuación de búsqueda (((("Bone Morphogenetic Protein 2"[Mesh]) AND "Osteogenesis"[Mesh]) AND "Dentistry"[Mesh]) AND "Regeneration"[Mesh]). Los resultados obtenidos en esta ecuación fueron los siguientes (Figura 1):

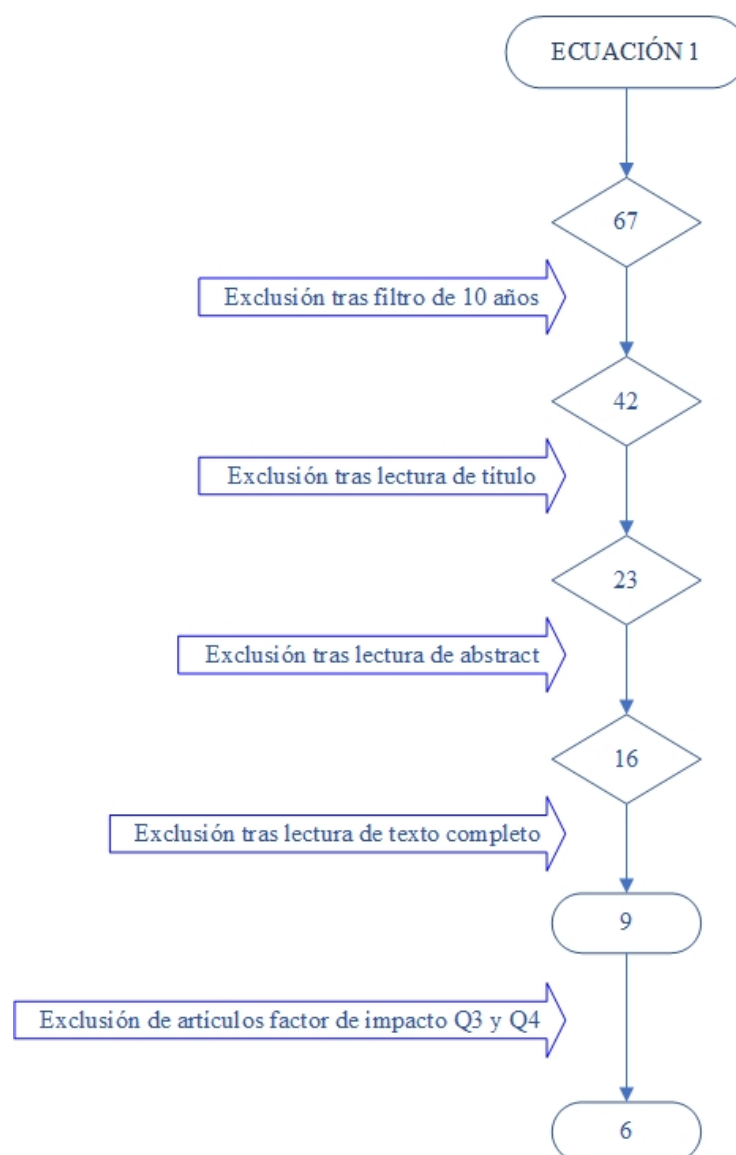


Figura 1. Diagrama de flujo correspondiente a la Ecuación 1 de búsqueda

Asimismo, se realizó una búsqueda exploratoria mediante las palabras clave *BMP – 2*, *osteogenesis*, *regeneration* y *dentistry*. Los resultados se describen en el siguiente diagrama de flujo (Figura 2):

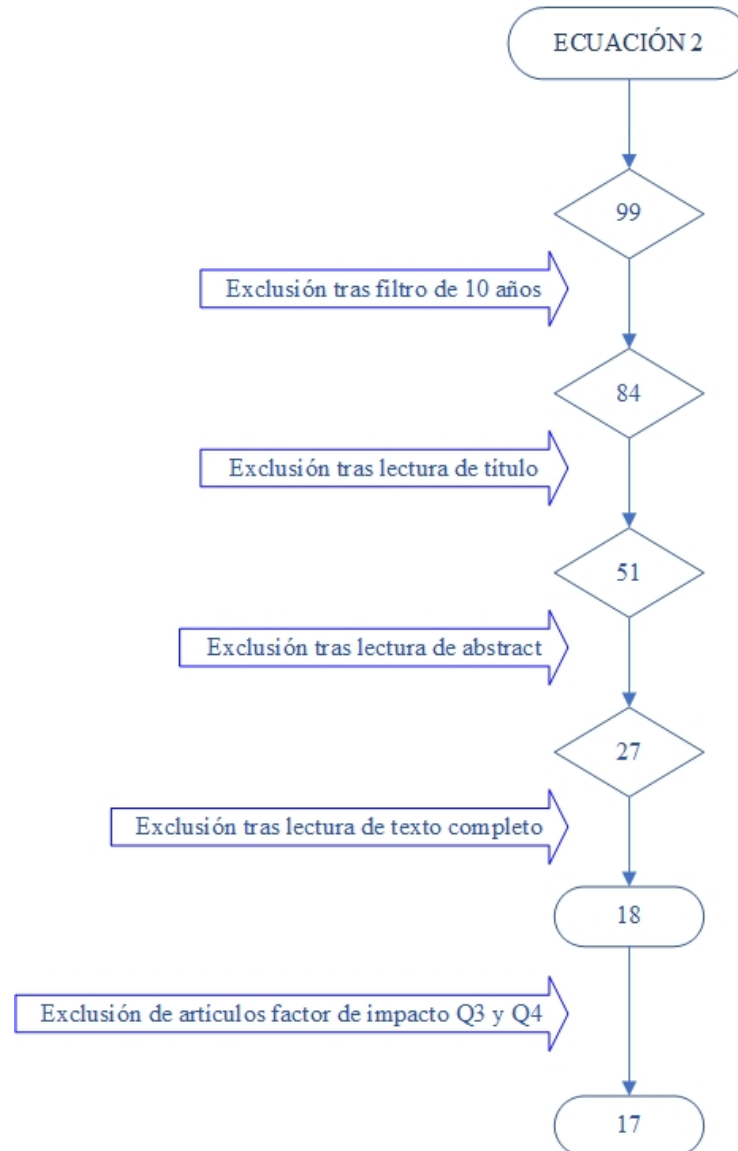


Figura 2. Diagrama de flujo correspondiente a la Ecuación 2 de búsqueda

Del mismo modo, para conocer el papel de la proteína morfogenética ósea tipo 2 en la angiogénesis se realizó una búsqueda mediante términos MeSH utilizando la siguiente ecuación ((*"Bone Morphogenetic Protein 2"*[Mesh]) AND *"Angiogenesis Inducing Agents"*[Mesh]) AND *"Regeneration"*[Mesh]). Los resultados fueron los siguientes (Figura 3):

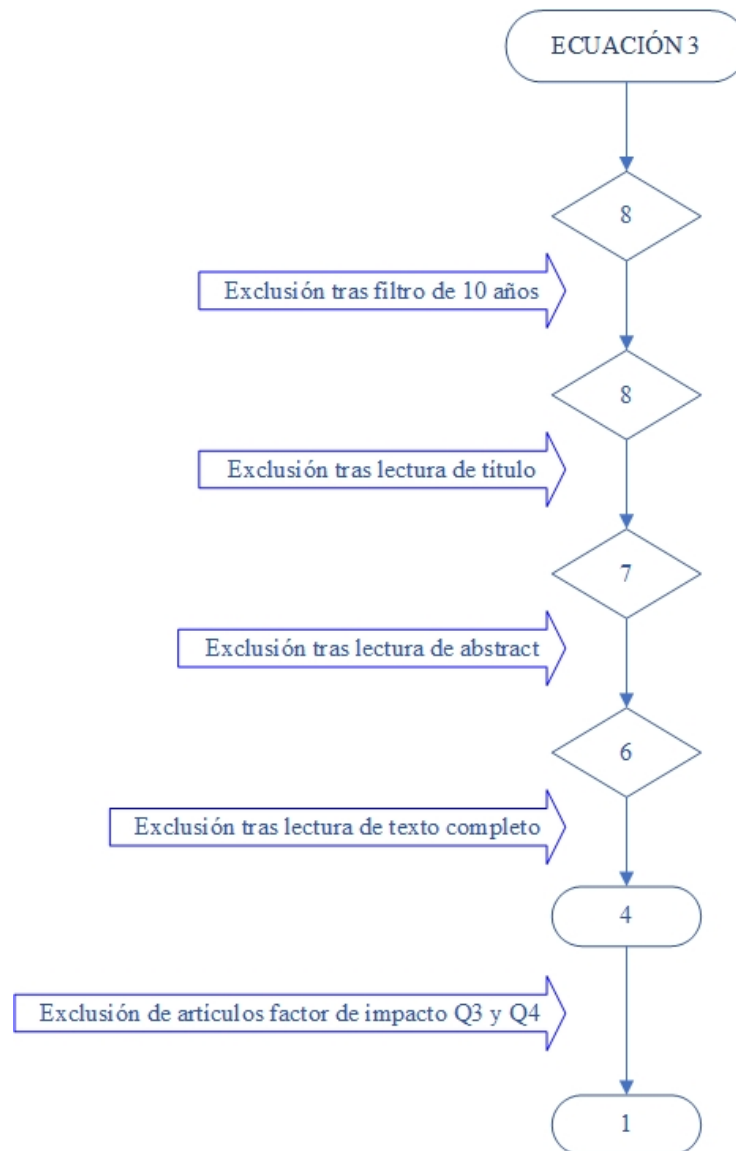


Figura 3. Diagrama de flujo correspondiente a la Ecuación 3 de búsqueda

Por último, se realizó una búsqueda exploratoria con el mismo objetivo, utilizando las palabras clave *BMP – 2*, *angiogénesis* y *regeneration*. Los resultados obtenidos fueron los siguientes (Figura 4):

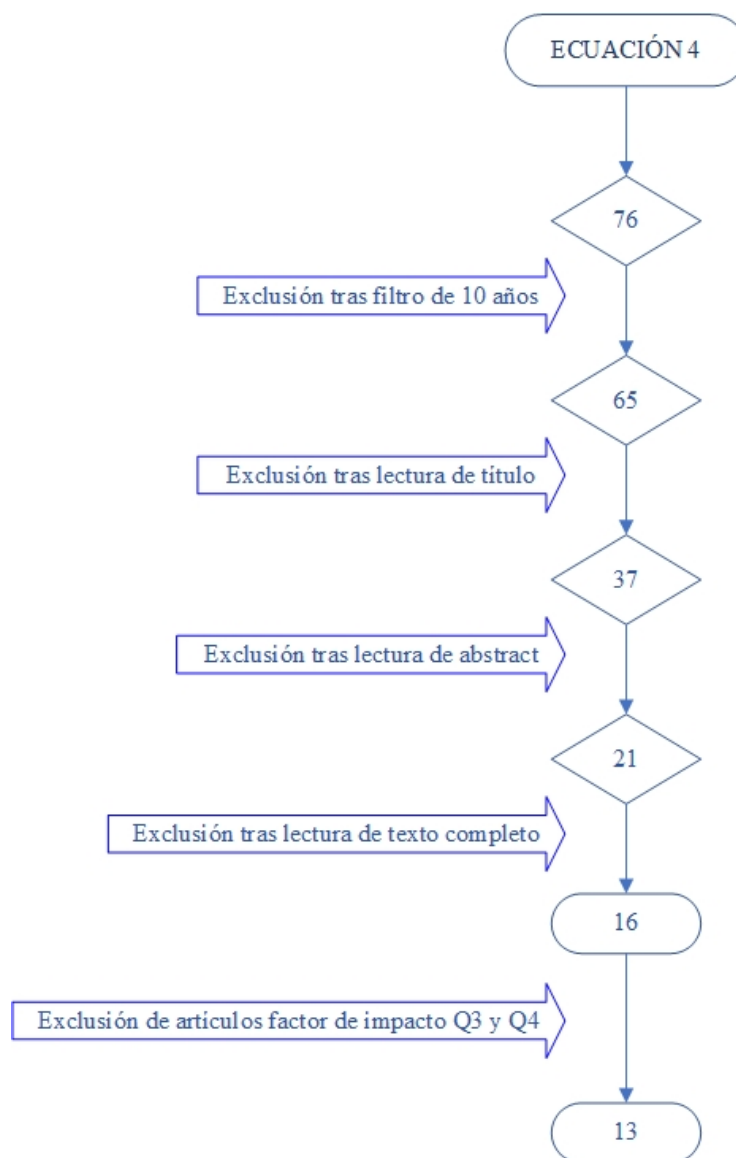


Figura 4. Diagrama de flujo correspondiente a la Ecuación 4 de búsqueda

La selección final de artículos ascendió a 37, de los cuales se eliminaron dos al estar duplicados, resultando 35 artículos, tal como se indica en la tabla 1:

	<i>Ecuación 1</i>	<i>Ecuación 2</i>	<i>Ecuación 3</i>	<i>Ecuación 4</i>	<i>Excluidos</i>	<i>Totales</i>
<i>Nº de artículos</i>	6	17	1	13	2	35

Tabla 1. Historial de búsqueda de resultados

Los artículos excluidos son los pertenecientes a Pérez, Roman A *et al.* y a Teng, Fei *et al.* debido a que estaban duplicados.

Finalmente, la selección de artículos se clasificó en base a la aportación principal que ofrecían, siendo divididos en las siguientes tres grandes categorías: los que su aportación principal estaba relacionada con la osteogénesis, los que su aportación principal estaba relacionada con la angiogénesis y los que trataban de manera global la angiogénesis y osteogénesis. A su vez, cada grupo fue dividido en dos subcategorías. La primera de ellas sobre el papel y formas de administración de la BMP-2 en dicha categoría y la segunda subcategoría sobre la participación de coadyuvantes, en donde se recogen los estudios que tienen en cuenta la aplicación de otros componentes o se estudian interacciones con otras moléculas.

A continuación, se describen los diferentes artículos en los que ha sido dividida. Tras cada apartado aparece una tabla con las aportaciones principales de los artículos descritos en el correspondiente apartado, ordenados cronológicamente de más antigua a más reciente.

5.1. Osteogénesis

5.1.1. Efectos y formas de administración de la BMP-2

Los primeros estudios referentes a los efectos de BMP – 2 son los realizados por Wang *et al.* (2011) quienes destacan el papel fundamental de BMP-2 endógena procedentes de las células mesenquimales pero, tras la investigación con células deficientes para la expresión de BMP-2 endógena, establecieron que es posible la estimulación exógena de dichas células de manera dosis dependiente, aunque la expresión de BMP-2 no igualase a células no deficientes ²⁶.

En el estudio de Jhin *et al.* (2013), se usaron células trasducidas con el gen de la BMP-2, observando como la mayor expresión de la proteína era en la primera semana y se mantenía así hasta la tercera semana, pero tras ocho semanas las diferencias apenas eran notables con respecto al grupo control. Se plantearon diversas hipótesis sobre esta pérdida de efecto, atribuyendo dicha ausencia de acción a una posible apoptosis de las células o al modo de administración ²⁷. Posteriormente Raftery *et al.* (2018), también realizaron ensayos con células transducidas observando un aumento óseo temprano, obteniendo mejor resultado *in vivo* que *in vitro*. Determinaron un aumento de calcio y fosfatasa alcalina, y proponen el uso de dichas células productoras de BMP-2 como activadoras de un andamio o *scaffold*, de tal modo que destacan que la acción de la BMP-2 por sí sola no es suficiente, sino que necesita un andamiaje para poder expresarse y actuar correctamente ²⁸.

Li *et al.* (2010) destacan la importancia indican en el sistema de administración describiendo uno basado en microesferas de gelatina (frente al fosfato cálcico), el cual permite una mayor mineralización y resistencia del hueso al final del tratamiento ²⁹. En la misma línea, Hunziker *et al.* (2012) destacan que, en el caso del fosfato cálcico, la unión covalente que se establece entre el BMP-2 y el fosfato cálcico hace que la acción osteogénica sea rápida y permite que se mantenga, aunque disminuya la velocidad. Destacan la importancia de la dosis ya que altas dosis de BMP-2 activan la vía osteoclástica

³⁰. Lu *et al.* (2013) también destacaron la importancia de los andamios e investigaron la resistencia de los mismos y sus efectos, oponiéndose al uso de andamios poco resistentes como el colágeno e indica la necesidad de una matriz de gran resistencia mecánica como clave para la administración de BMP-2 ya que el hueso formado no tiene la misma densidad que el original ³¹. En el estudio de Liu *et al.* (2013) utilizan un andamio de hueso bovino deproteinizado y su manera de administración y añade que, de las formas posibles de incorporación de la BMP-2, la más eficaz es incorporada en vez de adsorbida superficialmente ³². Estos hallazgos han sido descritos en estudios posteriores como el Teng *et al.* (2019), quienes que la BMP-2 tiene un elevado poder osteoinductor pero que, si se combina con el uso de barreras y andamiajes, este poder se ve aumentado. Además, añaden la importancia de las dosis al haber una relación de la BMP-2 con la COX2, lo que sugiere que es posible activar la cascada inflamatoria y derivar en efectos osteoclásticos ³³.

Suddheesh *et al.* (2018), realizan un estudio en el que crean un andamio que imita la estructura del hueso, con una cortical y un interior trabecular. Al igual que en otros estudios se libera la mayoría de BMP-2 en las primeras 24 h y, a partir de la semana, apenas se libera cantidad. Además, otro hecho que describen, es la mayor cantidad de hueso formado en el área adyacente al hueso preexistente y una menor cantidad de hueso en el centro, lo que atribuyen a la menor vascularización de dicha zona ³⁴.

Para su administración clínica, según el estudio de Overman *et al.* (2013) han demostrado que la impregnación de 10 ug/mL durante 15 minutos puede ser suficiente. Utiliza andamios de fosfato tricálcico y las dosis de 10 microgramos por mililitro producen una rápida quimiotaxis de células mesenquimales pero, *in vivo* no se refleja en una osteogénesis mayor, en donde destacan la falta de liberación de BMP-2 pese al gran potencial osteogénico ³⁵. En la misma línea, el estudio de Coomes *et al.* (2014), han demostrado que la impregnación de 15 minutos puede ser suficiente. Consiguen que la altura de la cresta ósea tras la extracción mantenga su altura tras 5 meses. Presumen que el estado óptimo del periostio puede favorecer el efecto de BMP-2 y la regeneración ósea ³⁶.

OSTEOGÉNESIS			
EFECTOS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN BMP2			
Autores	Año	Aportación	Material y métodos
Li, Meng <i>et al.</i>	2010	Sistema de administración mediante microesferas de gelatina	Ensayo clínico aleatorio N = 18
Wang, Qun <i>et al.</i>	2011	Las células son sensibles al BMP-2 exógeno	Ensayo clínico aleatorizado N = 9
Hunziker, E B <i>et al.</i>	2012	Uso de un andamio de fosfato cálcico para una administración progresiva	Ensayo clínico aleatorizado N = 18
Liu, Tie <i>et al.</i>	2013	Es mejor la administración de BMP-2 incorporado que adsorbido superficialmente	Ensayo clínico aleatorizado N = 8
Lu, Sheldon X <i>et al.</i>	2013	Es importante el uso de matrices de alta resistencia	Ensayo clínico N = 5
Overman, Janice R <i>et al.</i>	2013	Impregnación de 15 minutos de una esponja de colágeno	Ensayo clínico aleatorizado N = 10
Jhin, Min-Ju <i>et al.</i>	2013	La disminución del efecto puede deberse a la apoptosis de las células o al modo de administración.	Ensayo clínico aleatorizado N = 7
Coomes, Angela M <i>et al.</i>	2014	Impregnación de 15 minutos de una esponja de colágeno. El periostio estimula la formación ósea	Ensayo clínico aleatorizado N = 39
Rahtery, Rosanne M <i>et al.</i>	2018	Necesidad de un andamiaje para una regeneración óptima	Ensayo clínico N = 32
Sudheesh Kumar, P. T. <i>et al.</i>	2018	La ausencia de formación en el interior puede deberse a una menor vascularización	Ensayo clínico aleatorizado N = 4
Teng, Fei <i>et al.</i>	2019	El uso de barreras y andamiajes aumenta la efectividad de la BMP-2. Altas dosis pueden activar los osteoclastos.	Revisión sistemática

Tabla 2. Efectos y formas de administración de BMP-2 en osteogénesis

5.1.2. Participación de coadyuvantes

Los primeros estudios los realizaron Ratanavaraporn *et al.* (2011), quienes encuentran una capacidad inherente factor derivado del estroma 1 (SDF-1), para mejorar el reclutamiento de células hematopoyéticas. Además, establecen que BMP-2 tiene el potencial de promover la diferenciación osteogénica de las células progenitoras óseas y reclutar las células. Pese a ello, no hay una mayor diferenciación ósea con respecto al grupo control ³⁷. Autores como Lee *et al.* (2015) también han investigado sobre el papel del SDF-1, el cual posee capacidad quimiotáctica para las células mesenquimales. Al usar de manera combinada SDF-1 con BMP-2 no se observó una mayor diferenciación ni mejora de la formación ósea. Además, se observó como, si la dosis de SDF-1 era alta, la capacidad osteoinductora del BMP-2 mermaba ³⁸.

Fan *et al.* realizaron varios estudios con moléculas de phneamil. En 2015 reportaron los beneficios de su uso en la mineralización, y la preferencia de dosis pequeñas de BMP-2 para una mejor regeneración ósea. Añadieron que, las dosis requeridas de 300 microgramos de phenamil dejan un margen estrecho ya que se encuentra cerca de la dosis tóxica donde no actuaría además disminuyendo la capacidad hidrófila de los andamiajes. Por tanto, es fundamental la precisión en el uso de esta molécula ³⁹. Posteriormente, en 2017, realizaron un estudio en donde aislaron una molécula PPAR γ y la identificaron como responsable de la adipogénesis mediada por BMP-2. Para impedir la adipogénesis, combinan una molécula de phenamil con BMP-2, ya que juntas expresan un mayor poder osteoinductor. Descubren que, mediante esa combinación se permiten dosis más altas de BMP-2 (2,5 microgramos de BMP-2 con 300 microgramos de phenamil), permitiendo que la adipogénesis no suceda y se cree un hueso más mineralizado ⁴⁰.

Uehara *et al.* (2016) destacan la presencia de inflamación y carcinogénesis en terapias con BMP-2 en altas dosis. Observan que, mediante la inyección subperióstica del péptido OP3-4 junto con BPM-2, no solo permitió una menor incidencia de complicaciones como la inflamación, sino que la mineralización fue homogénea en el defecto a diferencia de la inyección

de solo BMP-2, donde había mayor mineralización en la periferia ⁴¹. Shen *et al.* (2016) utilizan la molécula Nell-1 con el mismo fin que los anteriores autores y describen que, aunque no induce la formación ósea, reduce las reacciones excesivas y la adipogénesis. Resaltan la importancia de la dosis de BMP-2, considerando que dosis inferiores a 1,5 mg/mL empleadas en clínica son las que deberían ser utilizadas. Observan que, a dosis elevadas, se expresa el marcador óseo Runx2, lo que indica que hay formación ósea. Pero también se expresa PPAR γ , el cual estimula la adipogénesis y a su vez inhibe el Runx2. Nell – 1 actúa estimulando Runx2 aunque no interacciona directamente con la BMP-2 ⁴².

Tachi *et al.* (2011), estudian los factores de crecimiento con el objetivo de favorecer la diferenciación de células mesenquimales en osteoblastos. Utilizan un factor de la familia de la BMP-2, el TFG-1. Averiguaron que no aumenta por sí sola la formación de hueso pero que, en combinación sí aumentó la formación de hueso. De este modo concluyen que es más importante la inducción de la diferenciación de células mesenquimales, ya que esto permitió duplicar la presencia de osteoblastos ⁴³. Según el estudio de Park *et al.* (2013), la administración de plasma rico en factores de crecimiento (PDGF) permitió una mayor actividad regenerativa en las primeras etapas de la osteogénesis aunque no afectó a la densidad mineral, obteniendo finalmente un aumento no significativo en etapas finales. Establecen que, aunque haya una mayor migración de células mesenquimales, el PDGF no colabora en la diferenciación osteoblástica ⁴⁴.

OSTEOGÉNESIS			
PARTICIPACIÓN DE COADYUVANTES			
Autores	Año	Aportación	Material y métodos
Tachi, Keita <i>et al.</i>	2011	TGF – 1 ayuda a la diferenciación celular y mejora la formación ósea	Ensayo clínico aleatorizado N = 12
Ratanavaraporn, Juthamas <i>et al.</i>	2011	SDF – 1 no mejora la formación ósea	Ensayo clínico aleatorizado N = 12
Park, Shin-Young <i>et al.</i>	2013	PDGF no ayuda a la diferenciación celular y su adición no mejora el hueso en las etapas finales	Ensayo clínico aleatorizado N = 72
Lee, Chang-Hwan <i>et al.</i>	2015	SDF – 1 no mejora la formación ósea	Ensayo clínico aleatorizado N = 40
Fan, Jiabing <i>et al.</i>	2015	La dosis requerida de phenamil está cerca de la dosis tóxica	Ensayo clínico aleatorizado N = 8
Uehara, T <i>et al.</i>	2016	OP3-4 disminuye la inflamación y permite una formación ósea homogénea	Ensayo clínico aleatorizado N = 24
Shen, Jia <i>et al.</i>	2016	Nell – 1 reduce la adipogénesis. Se deben usar dosis menores a 1,5 mg/mL	Ensayo clínico aleatorizado N = 27
Fan, Jiabing <i>et al.</i>	2017	Phenamil inhibe PPAR γ disminuyendo la adipogénesis mediada por BMP-2	Ensayo clínico aleatorizado N = 20

Tabla 3. Participación de coadyuvantes en osteogénesis

5.2. Angiogénesis

5.2.1. Efectos y formas de administración de la BMP-2

Cao *et al.* (2014), destacan la ausencia de angiogénesis como principal causante de la falta de acción sostenida de la BMP-2. Establecen que la BMP-2 estimula la angiogénesis a través de VEGF, y esta estimula la diferenciación de osteoblastos y la inhibición de apoptosis de los mismos ⁴⁵.

François *et al.* (2017) encontraron que, mediante el uso de BMP-2, se formaba una mayor fracción de volumen neovascular, unas paredes endoteliales continuas, con mejores uniones y gruesas en comparación con el grupo control. Observaron una reducción de la progresión de la herida, acelerándose el proceso de reparación. Destacan el papel de las vías paracrinas y se atribuye parte de ello al factor inducido de hipoxia, HIF-1 α que encontraron aumentado ⁴⁶.

Zhang *et al.* (2011) destacan el papel de VEGF en la diferenciación osteoblástica pero su mayor papel proviene de la estimulación de la angiogénesis que permite una mejor osteogénesis. Observan que BMP-2 induce la expresión de VEGF ⁴⁷. Posteriormente, dichos autores, establecieron que el VEGF como vía por la que la BMP-2 mejora la angiogénesis. Encontraron un acoplamiento cruzado entre BMP-2 y VEGF de tal modo que BMP-2 promueve la angiogénesis induciendo la expresión de VEGF derivada de osteoblastos o activando células endoteliales directamente ⁴⁸.

Para su aplicación clínica, en el estudio de Pearson *et al.* (2019), utilizan 5 microgramos de BMP-2, obteniendo como resultado el aumento significativo de la fracción de volumen neovascular, la conectividad vascular y el número de vasos, pero el diámetro y la separación no fue significativamente diferente. Estos efectos permiten, a su vez, aumentar la capacidad osteoinductora de la BMP-2 a nivel local. No aumentó la migración celular ni sucede la angiogénesis de forma aislada en células. *In vivo* se cree que este aumento de vasos se realiza mediante determinadas vías paracrinas ⁴⁹.

ANGIOGÉNESIS			
EFECTOS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN			
Autores	Año	Aportación	Material y métodos
Zhang, W <i>et al.</i>	2011	VEGF es necesario en la diferenciación osteoblástica	Ensayo clínico aleatorizado N = 24
Zhang, W <i>et al.</i>	2014	Existe un acoplamiento cruzado entre VEGF y BMP-2	Ensayo clínico aleatorizado N = 20
Cao, Lingyan <i>et al.</i>	2014	La angiogénesis es fundamental para una acción sostenida de BMP-2	Ensayo clínico aleatorizado N = 96
Francois, Sabine <i>et al.</i>	2017	Mejor calidad de paredes vasculares. Posible papel de HIF-1 α como factor angiogénico	Ensayo clínico aleatorizado N = 140
Pearson, Hope B <i>et al.</i>	2019	5 microgramos de BMP-2 aumentaron significativamente la fracción de volumen neovascular. Se debe a vías paracrinas	Ensayo clínico aleatorizado N = 8

Tabla 4. Efectos y formas de administración de BMP-2 en angiogénesis

5.2.2. Participación de coadyuvantes

Li *et al.* (2015) se centraron en HIF-1 α de modo que, utilizaron deferoxamina (DFO) para estimular la angiogénesis y osteogénesis mediante la expresión de HIF-1 α y VEG. Obtuvieron una mejora de la vascularización y regeneración ósea y, tras los análisis inmunohistoquímicos, se encontró una mayor expresión de BMP-2 y una diferenciación osteogénica por parte de VEGF. Propusieron, asimismo, tres hipótesis que explican este suceso. En primer lugar, señalan a los vasos sanguíneos como responsables del transporte de señales necesarias para la formación ósea; en segundo, destaca que las células endoteliales son las responsables de la diferenciación; por último, los osteoblastos migran en mayor cantidad por los vasos sanguíneos y a su vez, estimulan otros osteoblastos. Estas hipótesis concuerdan en la importancia de la angiogénesis para la regeneración ósea ⁵⁰.

Lampert *et al.* (2016), también estudiaron el papel de HIF-1 α en angiogénesis. Al sobreexpresarlo, observan como aumenta la secreción de factores angiogénicos tales como VEGF, lo que resulta en el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido óseo y apoyo de la nutrición y la oxigenación de los osteoblastos y las células osteoprogenitoras. Asimismo, advirtieron el problema de la sobreexpresión y es que, al encontrarse en elevadas concentraciones, se inhibía el marcador osteogénico Runx2, lo que indica una ausencia de mineralización ⁵¹.

Por lo que respecta al estudio de Zhou *et al.* (2014) investigaron sobre la proteína COMP-Ang1 y su acción combinada con BMP-2. Gracias a la acción sinérgica de ambos factores se reparó el daño isquémico gracias a la inducción de la angiogénesis y osteogénesis, a la vez que disminuyó la actividad osteoclástica. Esto ocurrió gracias a una mejora de las vías de señalización de BMP-2 para promover su capacidad osteoinducción. Además, hallaron que, células similares a los osteoblastos, estimulan la proliferación de células endoteliales mediante la producción de VEGF, mientras que las células endoteliales estimulan la diferenciación de las células osteoprogenitoras mediante la producción de BMP-2 ⁵².

Del Amo *et al.* (2016) estudiaron las células endoteliales, donde observaron que estas segregan factores de crecimiento donde destaca el PDGF. Hallaron la posibilidad de que, en periodos largos, BMP-2 puede contribuir a la migración de células endoteliales ⁵³.

ANGIOGÉNESIS			
PARTICIPACIÓN DE COADYUVANTES			
Autores	Año	Aportación	Material y métodos
Zhou, Lu <i>et al.</i>	2014	COMP-Ang1 y BMP-2 mejoraron la señalización de BMP-2 y la osteoinducción	Ensayo clínico aleatorizado N = 60
Li, Jia <i>et al.</i>	2015	La deferoxamina estimuló la expresión de HIF-1 α VEGF permitiendo una mayor expresión de BMP-2	Ensayo clínico aleatorizado N = 65
Del Amo, Cristina <i>et al.</i>	2016	El PDGF no tiene acción sinérgica con BMP-2. BMP-2 puede atraer células endoteliales	Ensayo clínico in vitro N no es específica
Lampert, F M <i>et al.</i>	2016	La sobreexpresión de HIF-1 α aumentó el número de vasos sanguíneos y aumentó la osteogénesis	Ensayo clínico in vitro N = 384

Tabla 5. Participación de coadyuvantes en angiogénesis

5.3. Correlación entre angiogénesis y osteogénesis.

5.3.1. Efectos y formas de administración de BMP-2

Zhang *et al.* (2011) fueron de los primeros en realizar estudios sobre ambos procesos de modo que analizaron mediante análisis inmunohistoquímicos la presencia de BMP-2 y VEGF durante la cicatrización tras practicar distracción ósea. Establecen la importancia de VEGF al estimular las células osteoprogenitoras, y corroboran su estrecha relación y papel fundamental con la osteogénesis y angiogénesis, así como su participación en el aumento de la expresión de BMP-2 ⁵⁴. Posteriormente Lohse *et al.* (2015) realizaron investigaciones agregando de manera exógena el factor endotelial VEGF junto a BMP-2 para ver el papel que desempeñaban. Primeramente, usaron dosis altas de 96 microgramos de BMP-2 apreciando un aumento de la formación de hueso, pero, al añadir VEGF, se consiguió mejorar la osteogénesis y la densidad ósea. Debido a eso, redujeron la dosis de BMP-2 puesto que dosis altas pueden generar efectos secundarios. Finalmente, con una

dosis cuatro veces inferior hallaron que el efecto combinado de VEGF/BMP-2 era igual que BMP-2 sola. De este modo infirieron que VEGF participa en la angiogénesis inicial, manteniendo el efecto osteogénico sostenido y que, por tanto, la angiogénesis es un proceso crucial ⁵⁵.

Su *et al.* (2016) estudian la proteína NT-3 que posiblemente esté implicada en la señalización paracrina que regula BMP-2 en todos estos procesos. Observaron como la proteína NT-3 se relaciona con el aumento de los niveles de Runx2. Del mismo modo, aumentó la expresión de BMP-2 potenciando la inducción osteoblástica. Además, NT-3 indujo la expresión de VEGF y mejoró la osteogénesis y si, se suprimía VEGF, la acción osteogénica de NT-3 no ocurría. También observaron que las zonas donde VEGF se expresaba principalmente era el revestimiento óseo trabecular, células de revestimiento de los vasos sanguíneos y algunas células del estroma ⁵⁶.

Por último, con respecto a la aplicación clínica, Silva *et al.* (2020) estudiaron un sistema de administración mediante ingeniería tisular magnética en el que empaquetan células endoteliales en el seno de dos capas de células madre adiposas mediante nanopartículas magnetizadas y, a partir de dicha estructura, prevascularizarla para apoyar la angiogénesis inicial. De ese modo se produce una liberación conjunta de VEGF y BMP-2 desencadenó el reclutamiento de más vasos sanguíneos, potenciando el potencial sobresaliente del sistema desarrollado. La VEGF secretado por las células madre adiposas propició la secreción de BMP-2 y se mantuvo alta ⁵⁷.

AMBOS			
EFECTOS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN			
Autores	Año	Aportación	
Zhang, Wenjie <i>et al.</i>	2011	VEGF estimula las células osteoprogenitoras y estimula la expresión de BMP-2.	Ensayo clínico aleatorizado N = 24
Lohse, N <i>et al.</i>	2015	VEGF permite disminuir dosis de BMP-2 y mantener su efecto.	Ensayo clínico aleatorizado N = 120
Su, Yu-Wen <i>et al.</i>	2016	NT-3 aumenta la expresión de BMP-2 y VEGF. También aumenta la formación ósea.	Ensayo clínico aleatorizado N = 84
Silva, Ana S <i>et al.</i>	2020	Sistema novedoso de administración	Ensayo clínico N no especificada

Tabla 6. Efectos y formas de administración de BMP-2 en angiogénesis y osteogénesis

5.3.2. Participación de coadyuvantes

Pérez *et al.* (2015), demostró que BMP-2 por sí solo tenía poder angiogénico y osteogénico, pero en sus estudios halló que iones cobalto tenía capacidad de reforzar su acción, permitiendo la formación de hueso más compacto. Concluyó que los iones de cobalto propician una angiogénesis en los primeros momentos estimulando la proliferación de HIF-1 α y este, induciendo la proliferación de VEGF con un mayor desarrollo de redes vasculares. En segunda instancia, aprecia una osteogénesis aumentada y prolongada durante más tiempo que sin la presencia de iones cobalto ⁵⁸.

Hwang *et al.* (2015) estudiaron un tratamiento con SDF-1, factor que permite aumentar la migración celular. Dicho factor, por sí solo no fomentó la regeneración ósea, pero si se usa conjuntamente con BMP-2 se estimulan las vías de señalización angiogénicas y hay un aumento óseo. Finalmente concluyen que SDF-1 es indispensable, pero no tras la activación de los osteoblastos por BMP-2. Por tanto, la previa angiogénesis favoreció esa activación osteoblástica ⁵⁹.

En el estudio de Huang *et al.* (2017) realizan un estudio con la hidroxiapatita componente fundamental de la matriz extracelular, ya que hallan que está relacionada en los procesos de angiogénesis y osteogénesis. La administración de hidroxiapatita mejora el potencial osteogénico de BMP-2 y minimiza los efectos secundarios. Sucede una quimiotaxis de células madre perivasculares creando una angiogénesis clave en la osteogénesis. Encontraron la liberación aumentada de BMP-2 una mejor formación ósea y un mayor número de secciones de vasos sanguíneos por unidad de área de tejido ⁶⁰.

AMBOS			
PARTICIPACIÓN DE COADYUVANTES			
Autores	Año	Aportación	Material y métodos
Hwang, Hee-Don <i>et al.</i>	2015	SDF – 1 ayuda a la activación de los osteoblastos, pero no tras esta	Ensayo clínico aleatorizado N = 36
Perez, Roman A <i>et al.</i>	2015	Los iones cobalto aumentan el poder osteogénico y angiogénico de BMP-2	Ensayo clínico aleatorizado N = 10
Huang, Hairong <i>et al.</i>	2017	La administración de hidroxiapatita mejora el potencial osteogénico de BMP-2 y atrae células perivasculares	Ensayo clínico aleatorizado N = 24

Tabla 7. Participación de coadyuvantes en osteogénesis y angiogénesis

6. DISCUSIÓN

6.1. Osteogénesis

6.1.1. Efectos y formas de administración de la BMP-2

Tras el análisis de la bibliografía descrita, la mayoría de los autores están de acuerdo en el gran poder osteoinductor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 endógena procedente de las células mesenquimales ^{26,33}, las cuales además es posible estimularlas con BMP-2 exógena de manera dosis dependiente ²⁶.

Asimismo, este efecto osteoinductor de BMP-2 es mayor en los primeros momentos de la regeneración ósea, disminuyendo conforme avanza el proceso de cicatrización. Esto puede deberse al modo de administración y a la liberación sostenida de BMP-2 ^{27,28}. Además, se añade la necesidad de un andamiaje resistente y efectivo en la liberación de BMP-2 ^{28,31,33}.

Estos andamiajes presentan el problema de una menor osteogénesis en el interior del defecto con respecto a la periferia al haber menos vascularización y por ello, menor mineralización³⁴. Con respecto al material de elaboración hay controversia, ya que los andamios de fosfato de calcio permiten que, al degradarse, se mantenga la acción de BMP-2 ³⁰, aunque ciertos autores destacan que ese potencial osteogénico de los andamios de fosfato de calcio no deriva en una diferenciación ósea proporcional ³⁵. Otros autores como Li *et al.* (2010) defiende un sistema de administración mediante microesferas de gelatina que liberen progresivamente la BMP-2, dando mayor relevancia a la forma del andamio que al material ²⁹.

Es muy importante aplicar estos conceptos a la práctica clínica ya que además del andamiaje utilizado, las dosis son fundamentales ^{33,35,36}. La administración en altas dosis puede conllevar una activación de los

osteoclastos ^{30,33} acompañada de la activación de la COX-2 y la consecuente activación de la cascada inflamatoria ³³.

Estas dosis han de ajustarse a los tiempos clínicos. Algunos autores han designado que la impregnación del andamio durante 15 minutos, previa a la incorporación del injerto, puede ser suficiente ^{35,36}. Liu *et al.* (2013) añaden que, de las formas posibles de incorporación de la BMP-2, la más eficaz es incorporada en vez de adsorbida superficialmente ³². Asimismo establecen que las dosis clínicas bajas, menores a 1,5 mg/mL, son más efectivas que las dosis altas ⁴².

6.1.2. Participación de coadyuvantes

El tratamiento con BMP-2 ha demostrado ser una solución eficaz y admitida para el uso clínico. Pese a ello, presenta alguna contraindicación y, en ocasiones, los resultados *in vivo* no son los esperados. Suceden reacciones no esperadas, derivando en inflamación, adipogénesis, edemas o, simplemente, una mala mineralización del hueso. Para ello, muchos autores sugieren el uso de coadyuvantes que, combinados con la BMP-2, potencian su efecto o simplemente ayudan a evitar determinados efectos secundarios no deseados.

Uno de los efectos adversos más frecuentes es el de la adipogénesis, la cual esta mediada por BMP-2 al estimular la expresión PPAR γ . Esto impide una correcta mineralización ósea, resultando un hueso menos denso ^{40,42}. Shen *et al.* (2016) demuestran el papel de Nell-1, el cual permite un aumento de la osteogénesis y disminución de adipogénesis mediada por PPAR γ . ⁴². Con el mismo objetivo, Fan *et al.* realizaron dos estudios con moléculas de phenamil y establecieron que, combinándola con BMP-2 se podían aumentar las dosis sin obtener una adipogénesis y otros efectos secundarios ligado a BMP-2 ⁴⁰ aunque su uso puede ser peligroso al estar cerca del límite tóxico de dicha molécula ³⁹.

Otro de los problemas presentes es la falta de homogeneidad en la mineralización ósea, siendo esta mayor en la periferia adyacente al hueso

preexistente. Según se ha estudiado, una molécula que puede intervenir es OP3-4, consiguiendo que la mineralización fuese homogénea en el defecto y hubiese menos efectos secundarios de BMP-2 ⁴¹.

Un componente fundamental en la regeneración es la célula madre mesenquimal que, gracias a su diferenciación, produce una regeneración ósea. No es tan importante la cantidad de células presentes como el potencial osteoinductor de las mismas ^{43,44}. Se corroboró al estudiar el papel del factor derivado del estroma 1 (SDF-1), el cual posee capacidad quimiotáctica para las células mesenquimales pero, pese a atraer un mayor número de células, no se observó una mayor diferenciación ni mejora de la formación ósea ^{37,38}.

6.2. Angiogénesis

6.2.1. Efectos y formas de administración de la bmp-2

Muchos autores destacan el papel fundamental de la angiogénesis en la reparación ósea. La presencia de vasos en los defectos óseos constituye la vía para la nutrición de las células responsables de la regeneración, mediante la cual se establecen las conexiones necesarias para la expresión de las moléculas responsables.

Se ha encontrado que, en dosis bajas de BMP-2, ocurre un aumento significativo de la fracción de volumen neovascular, de la conectividad vascular y del número de vasos ^{46,49}. También se han encontrado paredes endoteliales continuas, con mejores uniones y más gruesas ⁴⁶. Estos efectos permiten, a su vez, aumentar la capacidad osteoinductora de la BMP-2 a nivel local.

La formación de vasos sanguíneos ocurre gracias a señalizaciones mediante vías paracrinas en donde destacan el factor inducido de hipoxia, HIF-1 α y VEGF, entre otros. Con respecto a este último, existe un acoplamiento cruzado entre BMP-2 y VEGF de tal modo que BMP-2 promueve la

angiogénesis induciendo la expresión de VEGF, y esta molécula estimula la proliferación de osteoblastos ^{45,47,48}.

6.2.2. Participación de coadyuvantes

Con respecto al uso de coadyuvantes, la mayoría de los autores se centran en investigar vías paracrinas, de tal modo que, estimulando o inhibiendo factores, la aplicación de BMP-2 potencie la angiogénesis ⁵². Se ha descrito el papel de HIF-1 α como uno de los principales mediadores que intervienen en la angiogénesis derivada de BMP-2, aumentando la secreción de factores angiogénicos tales como VEGF, lo que deriva en el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido óseo, apoyo a la nutrición y a la oxigenación de células osteoprogenitoras ⁵¹. Esto puede deberse a diferentes causas: en primer lugar, señalan a los vasos sanguíneos como responsables del transporte de señales necesarias para la formación ósea; en segundo, destaca que las células endoteliales son las responsables de la diferenciación; por último, los osteoblastos migran en mayor cantidad por los vasos sanguíneos y a su vez, estimulan otros osteoblastos. Estas hipótesis concuerdan en la importancia de la angiogénesis para la regeneración ósea ⁵⁰.

Otro de los factores de crecimiento que se han encontrado es el PDGF, segregado por las células endoteliales. Se ha relacionado con la BMP-2 ya que este factor se ha descrito como uno de los responsables de la migración de células endoteliales, aunque aún se requiere más investigación en este aspecto ⁵³.

6.3. Correlación entre angiogénesis y osteogénesis

6.3.1. Efectos y formas de administración de bmp-2

Numerosos autores enfocan sus investigaciones a la angiogénesis y osteogénesis desde un punto de vista común y relacionado de manera bidireccional. Debido a ello, investigan las diferentes relaciones que existen entre ambos procesos y los diferentes factores que se expresan. Establecen la

importancia de VEGF al estimular las células osteoprogenitoras, y corroborar su estrecha relación y papel fundamental en la osteogénesis y angiogénesis ^{54,56}. Además, cabe resaltar que las células endoteliales estimulan la diferenciación de las células osteoprogenitoras mediante la producción de BMP-2 ⁵². Su *et al.* (2016) añaden que la proteína NT-3 es un mediador importante en este proceso y uno de los principales intermediarios para que VEGF permita la estimulación de células osteoprogenitoras además de la angiogénesis ⁵⁶. Algunos autores observaron que las zonas donde VEGF se expresaba, eran principalmente el revestimiento óseo trabecular, células de revestimiento de los vasos sanguíneos y algunas células del estroma ⁵⁶.

En otras investigaciones se ha hallado que la administración de BMP-2 junto con VEGF permitía disminuir las dosis del primero, consiguiendo los mismos efectos debido a una mejor angiogénesis inicial ⁵⁵. En esto se basaron Silva *et al.* (2020) para establecer un método novedoso de administración. Estos autores parten de la capacidad de las células endoteliales para liberar BMP-2 por la acción de VEGF. Desarrollaron un sistema de administración mediante ingeniería tisular magnética en el que empaquetan células endoteliales en una estructura prevascularizada para apoyar la angiogénesis inicial. De ese modo se produce una liberación conjunta de VEGF y BMP-2 desencadenó el reclutamiento de más vasos sanguíneos, y un mayor potencial osteogénico ⁵⁷.

6.3.2. Participación de coadyuvantes

BMP-2 tiene potencial angiogénico y osteogénico, pero principalmente este segundo. Por ello, se han realizado estudios sobre moléculas que, junto con BMP-2 permitan una mayor angiogénesis ya que así se obtiene una mayor mineralización y un mayor efecto sinérgico de ambos procesos para la formación de hueso ^{58,60}. Se ha demostrado que la migración celular no conlleva mayor regeneración ósea directamente pero que, tras la activación vías angiogénicas estas células se diferenciaban. Por tanto, es importante una angiogénesis inicial que permita la diferenciación de osteoblastos mediante BMP-2 ⁵⁹. Huang *et al.* (2017) investigan este aspecto y hallan que la

hidroxiapatita está relacionada en los procesos de angiogénesis y osteogénesis además de ser componente de la matriz extracelular. La administración de hidroxiapatita mejora el potencial osteogénico de BMP-2 y minimiza los efectos secundarios. Asimismo, describe una quimiotaxis de células madre perivasculares, creando una angiogénesis clave en la osteogénesis que permitió la liberación de la BMP-2 consiguiendo una mejor formación ósea y un mayor número de secciones de vasos sanguíneos por unidad de área de tejido ⁶⁰.

7. CONCLUSIONES

1. La proteína morfogenética ósea 2 es un factor de crecimiento fundamental en la diferenciación ósea y su presencia conduce a una mejor osteogénesis, siempre y cuando se administre de manera correcta y en las dosis correctas.
2. La presencia de la proteína morfogenética 2 permite la formación de un mayor número de vasos sanguíneos con unas paredes de mayor calidad y, además, mediante vías paracrinas, induce la formación de factores de crecimiento angiogénicos, que mejoran la calidad ósea.
3. La proteína morfogenética ósea 2 estimula los factores angiogénicos que derivan en una mayor producción de osteoblastos y BMP-2, mediante un acoplamiento bidireccional. Esto resulta en una angiogénesis inicial crucial en la osteogénesis.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM, Valdespino-Castillo VE. Estrategias para la regeneración de tejidos: Células, inductores bioquímicos, bionanomateriales y bioconstrucciones. Alcances clínicoquirúrgicos. *Cir Cir*. 2014;82(5):578-89.
2. Loza D, Ubilla A, Guerrero F, Veas H. Importancia de la medicina regenerativa en la odontología. *Rev científica mundo la Investig y el Conoc*. 2018;2:197-224.
3. National Institute of General Medical Sciences. Regeneración. NIH. 2018. p. 1-2.
4. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas Regenerating medicine related to the stem-cells and its mechanisms of action from adults cells. *Inmunol y Med Transfusional*. 2009;25(1):1-15.
5. Isaza CA, Julieta H, Jainer A. La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. *Rev Médica Risaralda*. 2018;24(2):119-24.
6. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa II: Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2006;22(1):0.
7. Domínguez Martín N, Hernández Hermida Y. Células madre en medicina regenerativa. Universidad Complutense. 2016.
8. Quesada L, León CC, Fernández S, Nicolau E. Stem cells: a revolution in regenerative medicine. Células madre una Revoluc en la Med Regen. 2017;21(5):574-81.
9. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: Basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma*. 2008;22(6):433-8.
10. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Pineda-Villaseñor C. Plasma rico en plaquetas. ¿Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cir Cir*. 2013;81(1):74-82.
11. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, Re L. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso

- del ozono como activador. *Rev Española Ozonoterapia*. 2012;1(1):54-73.
12. Nguyen T, Mui B, Mehrabzadeh M, Chea Y, Chaudhry Z, Chaudhry K, et al. Regeneration of tissues of the oral complex: Current clinical trends and research advances. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2013;79(d1):1-9.
13. Kuznetsova VS, Vasilyev A V, Buharova TB, Goldshtein D V, Kulakov AA. Safety and efficacy of BMP-2 and BMP-7 use in dentistry. *Stomatologiia (Mosk)*. 2019;98(1):64-9.
14. Urist M. Bone: formation by autoinduction. *Science* (80-). 1965;150(3698):893-9.
15. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(5):387-8.
16. Rosen V. BMP2 signaling in bone development and repair. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(5-6):475-80.
17. Jafari M, Paknejad Z, Rad MR, Motamedian SR, Eghbal MJ, Nadjmi N, et al. Polymeric scaffolds in tissue engineering: a literature review. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2017;105(2):431-59.
18. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: State of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil*. 2009;36(5):368-89.
19. Jucht D, Ruajno R, Romero M, Rondón L. Utilización de células madre en el ámbito odontológico. Revisión de la literatura. *Acta Bioclínica*. 2014;1:101-23.
20. Carla M, Valle C, Isabel L, Martínez L. Células madre y su aplicación en Estomatología Stem cells and their application in Dentistry. 2019;2(2):137-52.
21. Drake R, Vogl AW, Mitchell A. Gray's Anatomy for student. En: *Gray's Anatomy for student*. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 15.
22. Suárez D. Principios básicos en regeneración ósea guiada. *Acta Bioclínica*. 2012;2(3):89-116.
23. Laso Guzmán FJ. Patología ósea. En: *Introducción a la medicina clínica: fisiopatología y semiología*. 3.^a ed. Barcelona: Elsevier Masson SAS; 2015. p. 310.
24. Saavedra Torres JS, Zúñiga Cerón LF, Freyre Bernal SI, Muñoz Ordoñez GW, Salguero C. El rol de la angiogénesis fisiológica y tumoral. *Medicina (B Aires)*. 2017;39(3):190-209.
25. Jung S, Kleinheinz J. Angiogenesis — The Key to Regeneration Chapter. En:

- Regenerative Medicine and Tissue Engineering. InTech; 2016. p. 453-73.
26. Wang Q, Huang C, Xue M, Zhang X. Expression of endogenous BMP-2 in periosteal progenitor cells is essential for bone healing. *Bone*. 2011;48(3):524-32.
 27. Jhin M-J, Kim K-H, Kim S-H, Kim Y-S, Kim S-T, Koo K-T, et al. Ex vivo bone morphogenetic protein-2 gene delivery using bone marrow stem cells in rabbit maxillary sinus augmentation in conjunction with implant placement. *J Periodontol*. 2013;84(7):985-94.
 28. Raftery RM, Mencia-Castano I, Sperger S, Chen G, Cavanagh B, Feichtinger GA, et al. Delivery of the improved BMP-2-Advanced plasmid DNA within a gene-activated scaffold accelerates mesenchymal stem cell osteogenesis and critical size defect repair. *J Control Release*. 2018;283:20-31.
 29. Li M, Liu X, Liu X, Ge B. Calcium phosphate cement with BMP-2-loaded gelatin microspheres enhances bone healing in osteoporosis: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. julio de 2010;468(7):1978-85.
 30. Hunziker EB, Enggist L, Kuffer A, Buser D, Liu Y. Osseointegration: the slow delivery of BMP-2 enhances osteoinductivity. *Bone*. julio de 2012;51(1):98-106.
 31. Lu SX, Fiorini T, Lee J, Prasad HS, Buxton AN, Bisch FC, et al. Evaluation of a compression resistant matrix for recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Clin Periodontol*. 2013;40(7):688-97.
 32. Liu T, Wu G, Wismeijer D, Gu Z, Liu Y. Deproteinized bovine bone functionalized with the slow delivery of BMP-2 for the repair of critical-sized bone defects in sheep. *Bone*. 2013;56(1):110-8.
 33. Teng F, Yu D, Wei L, Su N, Liu Y. Preclinical application of recombinant human bone morphogenetic protein 2 on bone substitutes for vertical bone augmentation: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 2019;122(4):355-63.
 34. Sudheesh K, Hashimi S, Saifzadeh S, Ivanovski S, Vaquette C. Additively manufactured biphasic construct loaded with BMP-2 for vertical bone regeneration: A pilot study in rabbit. *Mater Sci Eng C*. 2018;92(July):554-64.
 35. Overman J, Farre-Guasch E, Helder M, ten Bruggenkate C, Schulten E, Klein-Nulend J. Short (15 minutes) bone morphogenetic protein-2 treatment stimulates osteogenic differentiation of human adipose stem cells seeded on

- calcium phosphate scaffolds in vitro. *Tissue Eng Part A*. febrero de 2013;19(3-4):571-81.
36. Coomes AM, Mealey BL, Huynh-Ba G, Barboza-Arguello C, Moore WS, Cochran DL. Buccal bone formation after flapless extraction: a randomized, controlled clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. *J Periodontol*. 2014;85(4):525-35.
37. Ratanavaraporn J, Furuya H, Kohara H, Tabata Y. Synergistic effects of the dual release of stromal cell-derived factor-1 and bone morphogenetic protein-2 from hydrogels on bone regeneration. *Biomaterials*. abril de 2011;32(11):2797-811.
38. Lee C-H, Jin MU, Jung H-M, Lee J-T, Kwon T-G. Effect of dual treatment with SDF-1 and BMP-2 on ectopic and orthotopic bone formation. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120051.
39. Fan J, Im CS, Cui Z-K, Guo M, Bezouglaia O, Fartash A, et al. Delivery of Phenamil Enhances BMP-2-Induced Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells and Bone Formation in Calvarial Defects. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(13-14):2053-65.
40. Fan J, Guo M, Im CS, Pi-Anfruns J, Cui Z-K, Kim S, et al. Enhanced Mandibular Bone Repair by Combined Treatment of Bone Morphogenetic Protein 2 and Small-Molecule Phenamil. *Tissue Eng Part A*. 2017;23(5-6):195-207.
41. Uehara T, Mise-Omata S, Matsui M, Tabata Y, Murali R, Miyashin M, et al. Delivery of RANKL-Binding Peptide OP3-4 Promotes BMP-2-Induced Maxillary Bone Regeneration. *J Dent Res*. 2016;95(6):665-72.
42. Shen J, James AW, Zhang X, Pang S, Zara JN, Asatrian G, et al. Novel Wnt Regulator NEL-Like Molecule-1 Antagonizes Adipogenesis and Augments Osteogenesis Induced by Bone Morphogenetic Protein 2. *Am J Pathol*. 2016;186(2):419-34.
43. Tachi K, Takami M, Sato H, Mochizuki A, Zhao B, Miyamoto Y, et al. Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced ectopic bone formation by transforming growth factor-beta1. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(5-6):597-606.
44. Park S-Y, Kim K-H, Shin S-Y, Koo K-T, Lee Y-M, Seol Y-J. Dual delivery of rhPDGF-BB and bone marrow mesenchymal stromal cells expressing the

- BMP2 gene enhance bone formation in a critical-sized defect model. *Tissue Eng Part A*. 2013;19(21-22):2495-505.
45. Cao L, Wang J, Hou J, Xing W, Liu C. Vascularization and bone regeneration in a critical sized defect using 2-N,6-O-sulfated chitosan nanoparticles incorporating BMP-2. *Biomaterials*. 2014;35(2):684-98.
 46. François S, Eder V, Belmokhtar K, Machet M-C, Douay L, Gorin N-C, et al. Synergistic effect of human Bone Morphogenic Protein-2 and Mesenchymal Stromal Cells on chronic wounds through hypoxia-inducible factor-1 alpha induction. *Sci Rep*. 2017;7(1):4272.
 47. Zhang W, Wang X, Wang S, Zhao J, Xu L, Zhu C, et al. The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF165 and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials*. 2012;32(35):9415-24.
 48. Zhang W, Zhu C, Wu Y, Ye D, Wang S, Zou D, et al. VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation. *Eur Cell Mater*. 2014;27:1-12.
 49. Pearson HB, Mason DE, Kegelman CD, Zhao L, Dawahare JH, Kacena MA, et al. Effects of Bone Morphogenetic Protein-2 on Neovascularization During Large Bone Defect Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2019;25(23-24):1623-34.
 50. Li J, Fan L, Yu Z, Dang X, Wang K. The effect of deferoxamine on angiogenesis and bone repair in steroid-induced osteonecrosis of rabbit femoral heads. *Exp Biol Med*. 2015;240(2):273-80.
 51. Lampert FM, Kutscher C, Stark GB, Finkenzeller G. Overexpression of Hif-1alpha in Mesenchymal Stem Cells Affects Cell-Autonomous Angiogenic and Osteogenic Parameters. *J Cell Biochem*. 2016;117(3):760-8.
 52. Zhou L, Yoon SJ, Jang KY, Moon YJ, Wagle S, Lee KB, et al. COMP-angiopoietin1 potentiates the effects of bone morphogenic protein-2 on ischemic necrosis of the femoral head in rats. *PLoS One*. 2014;9(10):e110593.
 53. Del Amo C, Borau C, Gutierrez R, Asin J, Garcia-Aznar JM. Quantification of angiogenic sprouting under different growth factors in a microfluidic platform. *J Biomech*. 2016;49(8):1340-6.
 54. Zhang WB, Zheng LW, Chua DTT, Cheung LK. Expression of bone morphogenetic protein, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in irradiated mandibles during distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(11):2860-71.

55. Lohse N, Moser N, Backhaus S, Annen T, Epple M, Schliephake H. Continuous delivery of rhBMP2 and rhVEGF165 at a certain ratio enhances bone formation in mandibular defects over the delivery of rhBMP2 alone--An experimental study in rats. *J Control Release*. 2015;220(Pt A):201-9.
56. Su Y-W, Chung R, Ruan C-S, Chim SM, Kuek V, Dwivedi PP, et al. Neurotrophin-3 Induces BMP-2 and VEGF Activities and Promotes the Bony Repair of Injured Growth Plate Cartilage and Bone in Rats. *J Bone Miner Res*. 2016;31(6):1258-74.
57. Silva AS, Santos LF, Mendes MC, Mano JF. Multi-layer pre-vascularized magnetic cell sheets for bone regeneration. *Biomaterials*. 2020;231:119664.
58. Perez RA, Kim JH, Buitrago JO, Wall IB, Kim HW. Novel therapeutic core-shell hydrogel scaffolds with sequential delivery of cobalt and bone morphogenetic protein-2 for synergistic bone regeneration. *Acta Biomater*. 2015;23:295-308.
59. Hwang H-D, Lee J-T, Koh J-T, Jung H-M, Lee H-J, Kwon T-G. Sequential Treatment with SDF-1 and BMP-2 Potentiates Bone Formation in Calvarial Defects. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(13-14):2125-35.
60. Huang H, Feng J, Wismeijer D, Wu G, Hunziker E. Hyaluronic Acid Promotes the Osteogenesis of BMP-2 in an Absorbable Collagen Sponge. *Polymers (Basel)*. 2017;9(12):339.

ANEXO

Abreviaturas

- BMP-2: proteína morfogenética ósea
- COMP-Ang1: angiopoietina
- DFO: deferoxamina
- HIF-1 α : factor inducible por hipoxia
- Nell-1: factor de crecimiento epidérmico neuronal
- OP3-4: Péptido OP3-4 de unión a RANKL
- PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PPAR γ : Receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma
- SDF-1: factor 1 derivado del estroma
- TFG-1: Factor de crecimiento transformante beta 1
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular